

DOI: <https://doi.org/10.18359/rmed.3784>

# Presencia de duplicación 2p25.3 y síndrome de microdelección 2q37.3 en un mismo individuo

Lina Johanna Moreno<sup>a</sup> ■ José María Satizábal<sup>b</sup> ■ Daniela Arturo-Terranova<sup>c</sup>

**Resumen:** El estudio del cromosoma 2 en los seres humanos ha permitido reconocer que su alteración, basada en una localización específica, puede conducir a diversas enfermedades asociadas. Mediante la identificación fenotípica, sustentada en el estudio molecular de hibridación genómica comparativa y un estudio bioinformático posterior, se detectó la presencia de una duplicación patogénica en la región cromosómica 2p25.3p24.3, relacionada con la afección de 36 genes. Adicionalmente, se identificó una delección patogénica en la citobanda 2q37.3, relacionada con la afección de 36 genes. El análisis bioinformático demostró interacciones entre genes que explican características sintomáticas. Esta es la primera vez que se presentan estas dos variantes en un mismo individuo. Ambas alteraciones se han asociado con retraso psicomotor moderado, autismo, neurohipófisis ectópica, aracnodactilia, cardiopatía congénita y alteraciones cardiovasculares. Se ha propuesto que la mutación HDAC4 es la causante de la mayoría de las características del síndrome de microdelección 2q37. El fenotipo clínico heterogéneo es el resultado del reordenamiento cromosómico encontrado, lo cual permite describir, interpretar y dar un tratamiento oportuno y dirigido a la paciente y la respectiva conserjería genética familiar. Finalmente, esta es la primera vez que se reporta este tipo específico de reordenamiento cromosómico.

**Palabras clave:** hibridación genómica comparativa; HDAC4; reordenamiento cromosómico

**Fecha de recepción:** 21 de noviembre de 2018 **Fecha de aprobación:** 30 de mayo de 2019

**Cómo citar:** Moreno Giraldo LJ, Satizabal Soto JM, Arturo Terranova D. Presencia de duplicación 2p25.3 y síndrome de microdelección 2q37.3 en un mismo individuo. *Revista Med* 27(2): 75-86. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/3784>

- 
- <sup>a</sup> MD, Pediatra. M. Sc. Ciencias Biomédicas, énfasis en genética médica. Ph. D. (c). Adscrita a Universidad del Valle, Universidad Santiago de Cali, Universidad Libre (Cali) y al posgrado en Ciencias Biomédicas-Genética Médica de la Universidad del Valle; perteneciente al Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo. Correo electrónico: [linajohannamoreno@yahoo.es](mailto:linajohannamoreno@yahoo.es)
- <sup>b</sup> Bióloga, M. Sc. en Ciencias Biomédicas (e). Adscrita a la Universidad del Valle y perteneciente al Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo.
- <sup>c</sup> MD, M. Sc., Ph. D. en Ciencias Biomédicas, énfasis en Genética Médica. Adscrito a Universidad del Valle, Universidad Santiago de Cali y al posgrado en Ciencias Biomédicas-Genética Médica de la Universidad del Valle; director del Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo.

## *Presence of 2p25.3 Duplication and 2q37.3 Microdeletion Syndrome in the Same Individual*

**Abstract:** The study of chromosome 2 in humans has allowed recognizing that its alteration, based on a specific location, can lead to various associated diseases. Through the phenotypic identification, supported by comparative genomic hybridization and subsequent bioinformatic analysis, the presence of a pathogenic duplication was detected in the chromosomal region 2p25.3p24.3 affecting 36 genes. Additionally, a pathogenic deletion was identified in cytoband 2q37.3 affecting 36 genes. The bioinformatic analysis showed interactions among genes that explain symptomatic characteristics. This is the first time that these two variants are present in the same individual. Both disorders have been associated with moderate psychomotor retardation, autism, ectopic neurohypophysis, arachnodactyly, congenital heart disease, and cardiovascular disorders. The HDAC4 mutation has been suggested to cause most of the features of 2q37 microdeletion syndrome. The heterogeneous clinical phenotype derives from the chromosomal rearrangement found, which allows describing, interpreting, and providing the patient with timely targeted treatment and the respective family genetic counseling. Finally, this specific type of chromosomal rearrangement has been reported for the first time.

**Keywords:** Comparative genomic hybridization; HDAC4; chromosomal rearrangement

## *Presença de duplicação 2p25.3 e síndrome da microdeleção 2p25.3 no mesmo indivíduo*

**Resumo:** O estudo do cromossomo 2 em seres humanos nos permitiu reconhecer que sua alteração, com base em uma localização específica, pode levar a diversas doenças associadas. Por meio da identificação fenotípica, apoiada no estudo molecular da hibridação genômica comparativa e em um estudo bioinformático posterior, foi detectada a presença de uma duplicação patogênica na região cromossômica 2p25.3p24.3, relacionada a 36 genes afetados. Além disso, uma deleção patogênica foi identificada na citobanda 2q37.3, relacionada a 36 genes afetados. A análise bioinformática mostrou interações entre genes que explicam características sintomáticas. É a primeira vez que essas duas variantes são apresentadas no mesmo indivíduo. Ambos os distúrbios têm sido associados a retardo psicomotor moderado, autismo, neuro-hipófise ectópica, aracnodactilia, doenças cardíacas congênitas e distúrbios cardiovasculares. Propõe-se que a mutação HDAC4 é a causa da maioria das características da síndrome de microdeleção 2q37. O fenótipo clínico heterogêneo é o resultado do rearranjo cromossômico encontrado, que permite descrever, interpretar e oferecer um tratamento oportuno direcionado ao paciente e ao respectivo aconselhamento genético familiar. Finalmente, também é a primeira vez que esse tipo específico de rearranjo cromossômico é relatado.

**Palavras-chave:** hibridação genômica comparativa; HDAC4; rearranjo cromossômico

## Introducción

En los humanos, el cromosoma 2 es el segundo más grande, después del cromosoma 1 que representa, aproximadamente, el 8,0% del material genético. El cromosoma 2 posee una longitud de 242 193 529 pb, un total de 1301 genes codificantes, 1578 genes no codificantes y 1075 pseudogenes (1). Se caracteriza por ser un cromosoma autosómico y, por tanto, no influye en la determinación del sexo los individuos.

El mapeo del cromosoma 2 ha permitido reconocer que su alteración, tanto duplicación como delección, puede conducir a una serie de enfermedades asociadas (2); mientras tanto, el análisis genético de dichas enfermedades puede tener un valor pronóstico importante, así como la realización adecuada del consejo genético. Las enfermedades asociadas al cromosoma 2 pueden dividirse con base en su localización, es decir, localizadas en el brazo corto o en el brazo largo, haciendo referencia a los locus donde se encuentran.

Una de las enfermedades asociadas al cromosoma 2 es el síndrome 2p25, un trastorno raro y clínicamente heterogéneo, que se manifiesta por material genético adicional en porciones de tamaño variable del brazo corto de este cromosoma. Las características comunes de esta patología incluyen retraso del desarrollo, características dismórficas craneofaciales (incluido hipertelorismo y frente prominente) y malformaciones cardiovasculares. La duplicación 2p25 se había informado hasta 2016 solo en diez pacientes, como una aberración aislada de la región terminal de 2p (3).

El síndrome de microdelección 2q37 es también una enfermedad asociada al cromosoma 2, que puede afectar muchos órganos del cuerpo. Esta enfermedad es causada por una delección del material genético de la región específica q37 en el brazo largo (q) de este cromosoma. La delección ocurre cerca del final del cromosoma (delección terminal) en el lugar designado 2q37 (4). Hasta 2013, se habían reportado cerca de 60 casos de delección o monosomía 2q37, resultantes de translocaciones desequilibradas. La variabilidad significativa en la presentación clínica es evidente, pero casi todos los pacientes tienen algún grado de retraso mental y

dismorfia facial. Las anomalías congénitas del corazón, con respecto a este síndrome, están presentes en aproximadamente el 20% de los pacientes. La mayoría de las personas con este síndrome tienen una delección *de novo*, lo que significa que no es heredado y que sus padres tienen cromosomas normales (5). Esta delección cromosómica ocurre como un acontecimiento al azar, durante la formación de las células reproductoras o durante el desarrollo fetal temprano. Aproximadamente en 5% de los casos publicados, los pacientes heredan la delección de un padre portador de una translocación equilibrada.

La presencia de malformaciones congénitas múltiples y su gravedad son los factores más importantes para el pronóstico y para determinar la esperanza de vida de los pacientes. Los reportes de pacientes adultos con estos síndromes son pocos; por lo que se hace necesario conocer más sobre la historia natural de la enfermedad para suministrar la atención integral transdisciplinaria adecuada, para los pacientes afectados por estos defectos genéticos y sus familias (6).

Esta es la primera vez que se describe un reordenamiento cromosómico con una duplicación (2p25.3) y una microdelección (2q37.3) en un mismo individuo. De allí la importancia de su caracterización fenotípica, descripción sindrómica y análisis genómico bioinformático, para poder instaurar tratamientos dirigidos que impacten en la morbilidad y mortalidad de los pacientes y para poder realizar la consejería genética.

## Metodología

Se determinaron las características fenotípicas de interés de una paciente, mediante las cuales se pudiera llegar a un diagnóstico preciso. Posteriormente, se hizo la cuantificación de actividad enzimática para  $\beta$ -galactosidasa, galactosa-6-sulfato sulfatasa y arilsulfatasa B, por métodos fluorométricos, además de realizar la cuantificación de hormonas TSH, T4L, TGO-AST y TGP-ALT en plasma.

Se llevó a cabo un estudio molecular de hibridación genómica comparativa (HGC), basado en matrices que incluyen 180 000 oligonucleótidos o sondas, diseñadas con la secuencia complementaria

a las 180000 mutaciones más frecuentes del genoma, con el objetivo de indagar los 1714 genes que presentan mayor compromiso con el desarrollo de enfermedades genéticas, 700 micro-RNA y todo el genoma mitocondrial. Esta técnica permite detectar la pérdida de un número variable de copias (delección), ganancia de números variables de copias (duplicación) o establecer el número normal de copias.

Finalmente, se realizó un estudio genómico bioinformático utilizando las herramientas Clinvar, Genecards, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) y Human Gene Mutation Database (HGMD) con el fin de identificar las funciones descritas de los genes involucrados y se evaluaron las redes de expresión genómicas entre los genes afectados, utilizando el *software* STITCH 5 (<http://stitch.embl.de/>).

## Resultados

En la evaluación realizada a una paciente de sexo femenino, de 18 años, se encontró una talla de 145 cm (desviación estándar [DE]: 21,21 cm), 36 kg de peso (DE: 12 Kg) y 17, 12 kg/m<sup>2</sup> de índice de masa corporal (IMC), lo que indica delgadez, según la resolución colombiana 2465 de 2016.

El análisis de exploración física indicó presencia de facies dismórfica, con cara abotagada y cuello corto; además se reportó retraso psicomotor

moderado y autismo, microadenoma hipofisiario con engrosamiento fusiforme del infundíbulo de aproximadamente 4,7×2,5 mm, que corresponde a neurohipófisis ectópica, observada en la resonancia nuclear de base de cráneo. Asimismo, se evidenció agenesia renal unilateral izquierda, aracnodactilia en manos y pies, además de la ausencia de ovario izquierdo, uterodesviación izquierda y afecciones por cardiopatías.

Al realizar la cuantificación por métodos fluorométricos de actividad enzimática para  $\beta$ -galactosidasa, galactosa-6-sulfato sulfatasa y arilsulfatasa B a partir de leucocitos, se observó normalidad en los resultados enzimáticos, pues se encontraban dentro los valores de referencias normales. Asimismo, se cuantificaron las hormonas TSH, T4L, TGO-AST y TGP-ALT plasmáticas, lo cual también arrojó resultados normales.

El estudio molecular de delecciones y duplicaciones por la técnica de hibridación genómica comparativa (HGC) determinó una duplicación patogénica en la región cromosómica 2p25.3p24.3, con coordenadas genómicas Chr2:17019\_16364856 de 16,34 Mb, relacionada con la afección de 36 genes (Tabla 1). Adicionalmente se identificó una delección patogénica en la citobanda 2q37.3, coordenadas genómicas Chr2: 238043371\_243040276 de 4,99 Mb; delección relacionada con la afección de 36 genes (Tabla 2).

**Tabla 1.** Genes afectados por la duplicación 2p25.3p24.3

Localización cromosómica	Tipo de CNV	Clasificación CNV	Genes afectados
2p25.3p24.3	Duplicación	Patogénica	ACP1, TMEM18, TPO, PXDN, MYT1L, TSSC1, TRAPPC12, ADI1, COLEC11, ALLC, SOX11, CMPK2, RSAD2, ID2, KIDINS220, MBOAT2, ITGB1BPT, ADAM17, GRHL1, KIF11, RRM2, HPCAL1, ODCI, NOL10, PDIA6, KCNLF1, ROCK2, GREB1, NTSR2, LPIN1, FAM84A, NBA5, DDX1, MYCNUT, MYCNOS, MYCN, GACAT

**Tabla 2.** Genes afectados por la delección 2q37.3

Localización cromosómica	Tipo de CNV	Clasificación CNV	Genes afectados
2q37.3	Delección	Patogénica	COL6A3, MLPH, RAB17, LRRFIP1, RAMP1, SCLY, FAM132B, HES6, PER2, TRAF3IP1, ASB1, TWIST2, HDAC4, NDUFX0, GPC1, MIR149, RNPEPL1, CAPN10, GPR35, AQP12A, KIF1A, AGXT, SNED1, MTERD4, PASK, PPP1R7, HDLBP, SEPT2, STK25, THAP4, DTYMK, ING5, O2HGDH, GAL3ST, NEU4, PDCD1

Esta es la primera vez que se reporta la aparición de estas dos variantes en un mismo individuo, en el número de copias simultáneamente, por lo que se describieron las alteraciones por separado para llegar a un cuadro clínico que pudiera explicar el fenotipo de la paciente y su etiología molecular.

La identificación de las funciones descritas de los genes involucrados en la duplicación 2p25.3p24.3 (Tabla 3) y la delección en 2q37.3

(Tabla 4) mostró la afección de genes implicados en la regulación de procesos celulares, como el crecimiento celular, la senescencia, la diferenciación, la apoptosis, la angiogénesis y la transformación neoplásica, así como múltiples procesos asociados a factores de crecimiento y afecciones en los patrones circadianos, que resultan afectados por estas duplicaciones-delecciones.

**Tabla 3.** Funciones descritas para genes afectados por la duplicación 2p25.3p24.3

GEN	Número OMIM	Nombre del gen	Localización cromosómica	Función
ACP1	*171500	Acid phosphatase 1	2p25.3	Actúa sobre proteínas fosforiladas en tirosina, arilfosfatos de bajo peso molecular y acilfosfatos, naturales y sintéticos.
TMEM18	*613220	Transmembrane protein 18	2p25.3	Afecta los niveles de energía a través de la señalización de insulina y glucagón.
TPO	*606765	Thyroid peroxidase	2p25.3	Yodación de los residuos de tirosina, para generar las hormonas tiroideas, tiroxina y triyodotironina.
PXDN	*605158	Peroxidasin	2p25.3	Formación de la matriz extracelular y puede funcionar en la respuesta fibrogénica fisiológica y patológica en el riñón fibrótico.
MYT1L	*613084	Myelin transcription factor 1-like	2p25.3	Funcionan en el sistema nervioso central de los mamíferos en desarrollo.
TSSC1	*608998	Earp complex and garp complex interacting protein 1	2p25.3	Supresión de tumores.
TRAPPC12	*614139	Trafficking protein particle complex 12	2p25.3	Ensamblaje del cinetocoro y estabilidad; controla el reclutamiento de CENPE para los cinetocoros.
ADI1	*613400	Acireductone dioxygenase 1	2p25.3	Regula el procesamiento de ARNm en el núcleo.
COLEC11	*612502	Collectin 11	2p25.3	Migración de las células de la cresta neural.
ALLC	*612396	Allantoicase	2p25.3	Soporte en la degradación del ácido úrico.
SOX11	*600898	Sry-box 11	2p25.3	Actores de transcripción involucrados en la regulación del desarrollo embrionario y en la determinación del destino celular.
CMPK2	*611787	Cytidine/uridine monophosphate kinase 2	2p25.3	Participa en la síntesis de dUTP y dCTP en las mitocondrias.
RSAD2	*607810	Radical S-adenosyl methionine domain-containing protein 2	2p25.2	Promueve la producción dependiente de TLR7 y TLR9 de la producción de IFN- $\beta$ en células plasmocitoides dendríticas (pdc) al facilitar la ubiquitinación ligada a Lys-63 de IRAK1. Juega un papel en la activación y diferenciación de las células T CD4.
ID2	*600386	Inhibitor of DNA binding-1	2p25.1	Implicado en la regulación de una variedad de procesos celulares, incluido el crecimiento celular, la senescencia, la diferenciación, la apoptosis, la angiogénesis y la transformación neoplásica.

GEN	Número OMIM	Nombre del gen	Localización cromosómica	Función
KIDINS220	*615759	Kinase D-interacting substrate	2p25.1	Desempeña un papel importante en la regulación de la transducción de señales postsinápticas a través de la localización mediada por sintrofina de las tirosina quinasas receptoras, como la EPHA4.
MBOAT2	*611949	Membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 2	2p25.1	Cataliza también la acilación del ácido lisofosfatídico en ácido fosfatídico (actividad Ipaat).
ADAM17	*603639	A disintegrin and metalloproteinase domain 17	2p25.1	Funciona en el procesamiento de numerosos sustratos, incluidas las proteínas de adhesión celular, los receptores de citoquinas y factores de crecimiento y los ligandos del receptor del factor de crecimiento epidérmico.
GRHL1	*609786	Grainyhead like transcription factor 1	2p25.1	Factor de transcripción durante el desarrollo.
RRM2	*180390	Ribonucleotide reductase regulatory subunit M2	2p25.1	Proporciona los precursores necesarios para la síntesis de ADN. Cataliza la biosíntesis de desoxirribonucleótidos a partir de los ribonucleótidos correspondientes.
HPCAL1	*600207	Hippocalcin like 1	2p25.1	Participar en la regulación dependiente de calcio de la fosforilación de rodopsina.
NOL10	*616197	Nucleolar protein	2p25.1	Ensamblaje de partículas ribosómicas.
PDIA6	*611099	Protein disulfide isomerase family A member 6	2p25.1	Chaperona que inhibe la agregación de proteínas mal plegadas. Regula negativamente la respuesta de la proteína desplegada.
ROCK2	*604002	Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2	2p25.1	Regula la citocinesis, la contracción del músculo liso, la formación de fibras de estrés de actina y las adherencias focales.
GREB1	*611736	Growth regulating estrogen receptor binding 1	2p25.1	Proliferación celular estimulada por estrógenos. Actúa como un regulador del crecimiento del cáncer dependiente de hormonas en los cánceres de mama y próstata.
NTSR2	*605538	Neurotensin receptor 2	2p25.1	Se asocia con proteínas G que activan un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol y calcio.
LPIN1	*605518	Lipin 1	2p25.1	Control del metabolismo de los ácidos grasos en diferentes niveles. Actúa como una enzima fosfatasa dependiente de magnesio que cataliza la conversión de ácido fosfatídico a diacilglicerol.
FAM84A	*611234	Family with sequence similarity 84 member A	2p24.3	Desempeña un papel en la migración celular.
DDX1	*601257	DEAD-box helicase 1	2p24.3	Este gen codifica una proteína de DEAD-box de función desconocida.
MYCNUT	*615968	MYCN upstream transcript	2p24.3	Control de neuroblastomas.
MYCNOS	*605374	MYCN opposite strand	2p24.3	Regula la estabilidad de MYCN en células de neuroblastoma mediante la inhibición de la fosforilación de MYCN mediada por GSK3B.
MYCN	*164840	MYCN proto-oncogene, BHLH transcription factor	2p24.3	Regularmente regula la transcripción de MYCNOS en células de neuroblastoma.

**Tabla 4.** Funciones descritas para genes afectados por la delección en 2q37.3

Gen	Número OMIM	Nombre del gen	Localización cromosómica	Función
COL6A3	*120220	Collagen type VI alpha 3 chain	2q37.3	Colágeno tipo VI, alfa 3 (300 kDa), microfibrilar, supuestamente gen diana c-Myc regulado por disminución.
MLPH	*606526	Melanophilin	2q37.3	Implicada en el transporte de melanosomas. Sirve como enlace entre RAB27A unido a melanosoma y la proteína motora MYO5A.
RAB17	*602206	Ras-associated protein	2q37.3	Controla el tráfico de membrana a través de endosomas apical de reciclaje.
LRRFIP1	*603256	LRR binding FLII interacting protein 1	2q37.3	Regula la expresión de TNF, EGFR y PDGFA. Puede controlar la proliferación de las células musculares lisas.
RAMP1	*605153	Receptor activity modifying protein 1	2q37.3	Actúa como un receptor para el péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
SCLY	*611056	Selenocysteine lyase	2q37.3	Cataliza la descomposición de L-selenocisteína a L-alanina y selenio elemental.
FAM132B	*615099	Erythroferrone	2q37.3	Hormona reguladora del hierro que actúa como un regulador eritroide.
HES6	*610331	Hes family BHLH transcription factor 6	2q37.3	Promueve la diferenciación celular.
PER2	*603426	Period circadian regulator 2	2q37.3	Se expresa en un patrón circadiano en el núcleo supraquiasmático.
TRAF3IP1	*607380	TRAF3 interacting protein 1	2q37.3	Participa en la supresión de la fosforilación de STAT6 inducida por IL-13, la actividad transcripcional y la unión al ADN. Recluta TRAF3 y DISC1 a los microtúbulos. Participa en el desarrollo renal y en la morfogénesis epitelial.
ASB1	*605758	Ankyrin repeat and SOCS box containing 1	2q37.3	degradación proteasomal de las proteínas diana.
TWIST2	*607556	Twist family BHLH transcription factor 2	2q37.3	Participa en el almacenamiento de glucógeno posnatal y el metabolismo energético.
HDAC4	*605314	Histone deacetylase 4	2q37.3	Desempeña un papel importante en la regulación transcripcional, la progresión del ciclo celular y los eventos de desarrollo.
GPC1	*600395	Glypican 1	2q37.3	Participa en la mielinización de células de Schwann.
MIR149	*615209	Micro-RNA 149	2q37.3	Supresor de tumores.
RNPEL1	*605287	Arginyl aminopeptidase like 1	2q37.3	Liberación de aminoácidos N-terminales, preferentemente metionina, a partir de péptidos y arilamidas.
CAPN10	*605286	Calpain 10	2q37.3	Captación de glucosa estimulada por la insulina.
GPR35	*602646	G protein-coupled receptor 35	2q37.3	Actúa como un receptor para el ácido kinurénico.

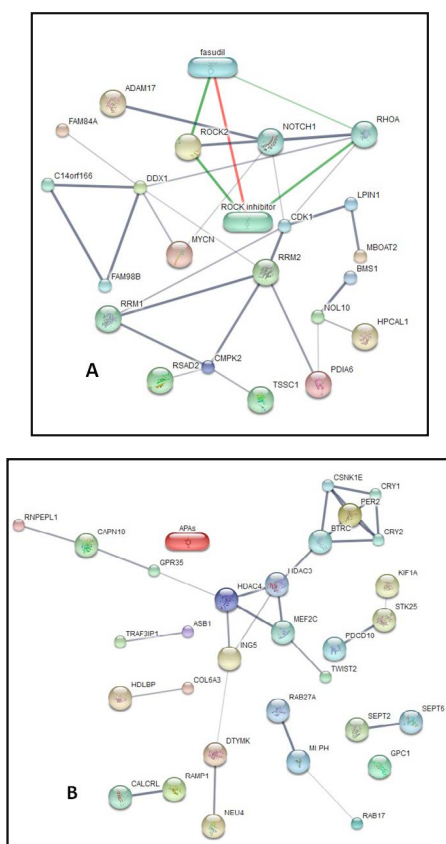


Gen	Número OMIN	Nombre del gen	Localización cromosómica	Función
AQP12A	*609789	Aquaporin 12A	2q37.3	Facilitan el transporte de agua y pequeños solutos neutros a través de las membranas celulares.
KIF1A	*601255	Kinesin family member 1 <sup>a</sup>	2q37.3	Motor para el transporte axonal anterógrado de precursores de vesículas sinápticas.
AGXT	*604285	Alanine-glyoxylate and serine-pyruvate aminotransferase	2q37.3	Capacidad de dimerizar.
SNED1	*616634	Sushi, nidogen and EGF like domains 1	2q37.3	Interactúa con la somatostatina, la espermidina sintasa y TMEM132C.
PASK	*607505	PAS domain containing serine/threonine kinase	2q37.3	Sensor involucrado en la homeostasis de la energía: regula la síntesis de la glucógeno sintasa mediante la mediación de la fosforilación de gys1.
PPP1R7	*602877	Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 7	2q37.3	Subunidad reguladora de la proteína fosfatasa 1.
HDLBP	*142695	High density lipoprotein binding protein	2q37.3	Metabolismo de los esteroides celulares. Puede funcionar para proteger a las células de la acumulación excesiva de colesterol.
SEPT2	*601506	Septin 2	2q37.3	Requerido para la organización normal del citoesqueleto de actina. Desempeña un papel en la biogénesis del epitelio al mantener los microtúbulos poliglutamidados, con lo cual facilita el transporte eficiente de vesículas e impide la unión de MAP4 a la tubulina.
STK25	*602255	Serine/threonine kinase 25	2q37.3	Regula los eventos de transporte de proteínas, la adhesión celular y los complejos de polaridad importantes para la migración celular.
THAP	*612533	THAP domain containing 4	2q37.3	Actividad de homodimerización de proteínas.
DTYMK	*188345	Deoxythymidylate kinase	2q37.3	Actividad de homodimerización de proteínas.
ING5	*608525	Inhibitor of growth family member 5	2q37.3	Actividad de acetiltransferasa específica de histona H4.
NEU4	*608527	Neuraminidase 4	2q37.3	Catabolismo lisosomal de glicoconjugados sialilados.
PDCD1	*600244	Programmed cell death 1	2q37.3	Receptor inhibitorio de la superficie celular, involucrado en la regulación de la función de las células T durante la inmunidad y la tolerancia.



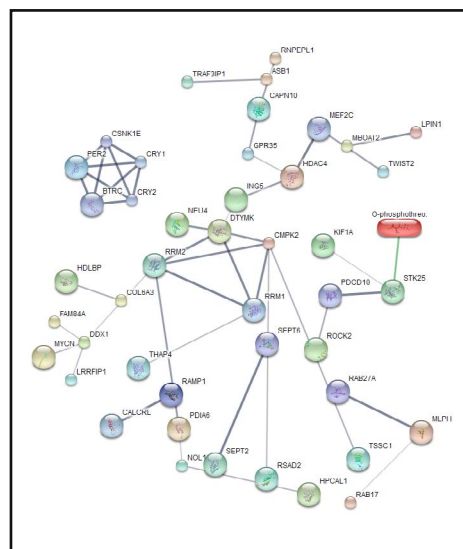
Las redes de expresión génica, usadas para determinar las interrelaciones metabólicas de las proteínas expresadas con otras moléculas pequeñas, mostró procesos biológicos afectados por la duplicación en la citobanda 2p25.3p24.3 (Figura 1a) como la morfogénesis de lámina epitelial, el empalme de ARNT, a través de escisión endonucleolítica y procesos biosintéticos desoxirribonucleótidos. Además, las funciones moleculares como la reducción en la actividad del difosfato ribonucleótido también se vieron alteradas.

De otro lado, la red de interacción entre los genes afectados por la delección en la 2q37.3 (Figura 1b) permitió observar afecciones relacionadas con procesos biológicos, como la regulación circadiana de los genes de expresión, regulación del transporte de L-glutamato, muerte celular programada, mediada por peróxido de hidrógeno. Funciones moleculares como la actividad fotoliasa del ADN y actividad en los receptores de calcitoninas.



**Figura 1.** Redes de expresión génica asociadas a duplicación 2p25.3p24.3 (a) y delección 2q37.3 (b).

Finalmente, la red de interacción que relacionaba los genes afectados tanto por duplicación como por delección (Figura 2), mostró una interacción asociada entre los dos tipos de mutaciones e implican ambos tipos de genes en una sola ruta de afecciones. Se observaron alteraciones en procesos biológicos tales como rutas de desoxirribonucleótidos, regulación del ritmo circadiano y regulación del transporte de L-glutamato. En cuanto a las funciones moleculares, se observaron alteraciones en la actividad fotoliasa del ADN, actividad quinasas timidilato, actividad en los receptores calcitonínicos. Las rutas que se vieron más afectadas por las interacciones génicas fueron aquellas relacionadas con el ritmo circadiano.



**Figura 2.** Red de expresión de genes implicados tanto en duplicación 2p25.3 como en la microdelección 2q37.

## Discusión

El síndrome de duplicación de la citobanda 2p25.3 se ha asociado con diferentes fenotipos del neurodesarrollo, como retardo en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, discapacidad intelectual y autismo; además de rasgos faciales dismórficos (7). Estudios realizados por Buizer-Voskamp y sus colaboradores en 2011 sugirieron que las modificaciones en el locus 2p25.3 dan lugar a diferentes fenotipos del neurodesarrollo (8).

En 2008, Vrijenhoek y su equipo fueron los primeros en informar de dos pacientes con esquizofrenia y la presencia de microduplicaciones que interrumpieron el gen *MYT1L*, en la citobanda 2p25.3 (9). Posteriormente, informaron de dos pacientes más con esquizofrenia de inicio en la niñez (cos) que también presentaban microduplicaciones que afectaban los genes *MYT1L* y *PXDN* (10). Asimismo, Lee y sus colaboradores, en 2012, reportaron dos pacientes con cos que portaban las microduplicaciones que afectaban los mismos genes evaluados, ello indicaba una fuerte evidencia de asociación entre microduplicaciones de tamaño variable que involucran genes como *MYT1L* y la esquizofrenia (11).

Adicionalmente, en 2016, investigaciones realizadas por Sperry y su equipo reportaron el caso de una paciente de 15 años con características clínicas del síndrome de Charge y una ganancia *de novo* de 6,5 Mb de material genómico en 2p25.3. La región duplicada contenía 24 genes, incluido el gen del factor de transcripción temprano y ampliamente expresado *SOX11*.

Actualmente, en bases de datos de CNV poblacionales como Database of Genomics Variants (DGV), no se encuentra reporte de duplicaciones de tamaño similar. Sin embargo, en bases de datos que incluyen variantes patogénicas como Decipher, se han reportado duplicaciones de tamaño similar a la identificada en este paciente, clasificadas como patogénicas y relacionadas con retardo en el desarrollo psicomotor.

De otro lado, la delección encontrada en la citobanda 2q37.3 se asoció con el síndrome de microdelección 2q37, también conocido como síndrome de braquidactilia, asociado con anomalías cognitivas y de comportamiento, incluyendo trastornos del sueño.

Los afectados de esta delección desarrollan talla baja, hipotonía, braquidactilia tipo E, dismorfias faciales como frente prominente con cejas arqueadas, ojos hundidos, puente nasal deprimido, labio superior fino y, más raramente, defectos cardíacos, convulsiones e incluso tumor de Wilms (5). También se ha reportado que, aproximadamente, un tercio de los afectados con síndrome de microdelección 2q37 tiene características similares al autismo

o autismo, que muestran una variación significativa entre los individuos. No obstante, ningún fenotipo conductual parece ser específico del síndrome de microdelección 2q37 (12).

La delección encontrada en la paciente evaluada hace parte del grupo de delecciones pequeñas ocurridas en dicha región cromosómica; lo anterior, debido a que la delección telomérica más grande informada en la región cromosómica 2q37 es de aproximadamente 10 Mb, mientras que la más pequeña es con frecuencia de alrededor de 3 a 4 Mb (13).

Es muy probable que la eliminación de los genes en esta región cromosómica sea el defecto genético que se sabe que está asociado con síndrome de microdelección 2q37. Actualmente, se ha propuesto a la mutación de *HDAC4* (histona deacetilasa 4) como la causante de la mayoría de las características del síndrome de microdelección 2q37 (14). Estas mutaciones de *HDAC4* se han asociado fuertemente con trastornos del sueño que incluyen múltiples despertares durante la noche en la infancia y episodios prolongados de sueño ininterrumpido en la edad adulta con ausencia total de sueño.

Específicamente, este gen se encontró en el análisis de redes de interacción junto a 37 genes asociados tanto a la duplicación como aquellos reportados para la microdelección. Se ha reportado que muchas personas afectadas sin microdelecciones tuvieron una mutación inactivante de *HDAC4*, un gen en la región eliminada 2q37, lo que llevó a la propuesta de que la mutación de este gen puede ser causante de las características sindrómicas de la microdelección 2q37 (15).

*HDAC4* es un gen en 2q37.3, cuya localización genómica se designa como 239,969,864-240,323,348, fundamental para el desarrollo adecuado de los huesos y de los cartílagos, así como para el desarrollo adecuado del corazón (16). También actúa en la supervivencia de las células nerviosas y juega un papel importante en el desarrollo de trastornos de la conducta, las crisis y la discapacidad intelectual. Probablemente, un desorden en los cromosomas que interfieren con la expresión de este gen, aunque no lo elimina por completo, pueden causar leves síntomas del síndrome de la delección 2q37. Sin embargo, los factores que interfieren con el *HDAC4* aún no han sido completamente explicados.

Desconcertantemente, algunas personas pueden no tener el HDAC4 (y otros genes candidatos), pero no tienen ninguno o sólo algunos de los síntomas esperados (14,16).

Por otro lado, estudios realizados en 2017 por Tomita, en los cuales evaluaron los niveles de metilación del ADN en regiones promotoras asociadas con nueve genes circadianos (PER1, PER2, PER3, cryptochrome 1 y 2, CLOCK, BMAL1), revelaron que la mayor frecuencia de metilación de la isla CpG del promotor asociado con el gen circadiano está presente en pacientes con retrasos psicomotores y, específicamente, aquellos afectados por la delección 2q37 (17).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio mostraron una alteración en uno de los genes asociados con afecciones en el sueño (gen PER2), el cual se expresa en un patrón circadiano en el núcleo supraquiasmático, lo que corresponde con los hallazgos encontrados en la literatura del tema.

Finalmente, en 2018, estudios realizados por Correa y sus colaboradores reportaron un paciente masculino de 16 años con evidencia de retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual grave y una dismorfia facial, por lo cual el paciente depende de la atención de sus padres (18). Este paciente presenta, dos alteraciones cromosómicas terminales: una duplicación de 14.7 Mb de un segmento del brazo corto del cromosoma 2 (2p25.3p24.3) y una delección de 4 Mb en el brazo largo del cromosoma 4 (4q35.1q35.2). La presencia de dos modificaciones en el número de copias del terminal sugirió una translocación desequilibrada, que fue validada por FISH en metafases.

## Conclusión

El uso de herramientas diagnósticas, como la hibridación genómica comparativa, se ha posicionado como la tecnología de elección para analizar la cantidad y estructura de los cromosomas, comparándolo con uno de referencia, ya que tiene mayor rendimiento diagnóstico que el cariotipo convencional y mayor sensibilidad y especificidad. Esto ha permitido identificar un número creciente de síndromes asociados con microduplicación o microdelección. Por lo que podría llegar a ser la prueba

de primera categoría para el análisis cromosómico en los próximos años.

El estudio molecular evidenció la duplicación patogénica en 2p25.3p24.3 y la delección patogénica en 2q37.3, ambas anteriormente reportadas por separado. El fenotipo de la persona está en consonancia con los de la literatura existente para los síndromes de duplicación y delección; sin embargo, esta es la primera vez que se reporta este tipo particular de reordenamiento cromosómico.

Las redes de interacción de genes afectados que otorgan el fenotipo de la paciente son importantes, ya que permiten determinar, en conjunto, las características sindrómicas causantes de la patología, además de brindar un acercamiento oportuno a la presentación clínica y molecular determinada en este estudio.

A pesar de tratarse de un ordenamiento no reportado, existe una correlación del diagnóstico clínico de la paciente con la duplicación/delección encontrada en el estudio molecular, pues ambas, al considerarse patogénicas, llevan al paciente a sufrir las graves consecuencias de la enfermedad.

El conocimiento del genotipo, el endotipo y la expresión fenotípica de los pacientes permite acercarse a una medicina personalizada, basada en el diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y reporte de nuevos casos y variantes genéticas, a fin de contribuir a la medicina de precisión que necesitamos para proveer un cuidado de calidad a los pacientes, su familia y la sociedad.

## Referencias

1. Zerbino D, Achuthan P, Akanni W, Amode R, Barrell D, Bhai J et al. Ensembl 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(D1):D754-61.
2. Corredor A, Hernández- Rodríguez MJ, Martínez-Villanueva J, Muñoz-Calvo MT, Argente J. Severe low growth and 2q37 syndrome. *An Pediatric (Barc).* 2016; 84(2):116-7.
3. Sperry E, Schuette, Martin D. Duplication 2p25 in a child with clinical features of CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016; 170A(5):1148-54.
4. Genetic Home Reference (GHR). 2q37 deletion syndrome [Internet]; 2018 [acceso: 12 de septiembre de 2018] U.S Department of Health & Human

- Services. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/2q37-deletion-syndrome#synonyms>
5. Doherty ES, Lacbawan FL. 2q37 microdeletion syndrome. GeneReviews. Seattle: University of Washington, Seattle; 2013.
  6. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Síndrome de Microdelección 2q37 [Internet]. 2013 [Consultado el 12 de septiembre de 2018]. Disponible en <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13267/sindrome-de-microdelecion-2q37>
  7. Martínez-Juárez A, Uribe-Figueroa L, Quintana-Palma M, Razo-Aguilera G, Sevilla-Montoya R. Pure trisomy 2p syndrome in two siblings with an unbalanced translocation and minimal terminal 12q monosomy characterized by high-density microarray. *Cytogenet Genome Res.* 2014; 142(4):249-54.
  8. Buizer-Voskamp JE, Muntjewerff JW, Strengman E, Sabatti C, Stefansson H, Vorstman JA. Genome-wide analysis shows increased frequency of copy number variation deletions in dutch schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 2011; 70(7):655-62.
  9. Vrijenhoek T, Buizer-Voskamp J, van der Stelt I, Strengman E, Sabatti C, Geurts van Kessel A. Recurrent CNVs disrupt three candidate genes in schizophrenia patients. *Am J Hum Genet.* 2008; 83(4): 504-10.
  10. Addington AM, Rapoport JL. The genetics of childhood-onset schizophrenia: When madness strikes the prepubescent. *Curr Psychiatry Rep.* 2009; 11(2):156-61.
  11. Lee Y, Mattai A, Long R, Rapoport JL, Gogtay N, Addington A. Microduplications disrupting the MYT1L gene (2p25.3). *Psychiatr Genet.* 2012; 22(4):206-9.
  12. Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet.* 2006; 43(11):843-9.
  13. Lacbawan F, Jones M, Dutra A, Chandrasekharappa S, Doherty ES. Chromosome 2q37 deletion syndrome: Defining clinical features. Abstract 869. New Orleans [LA]: American Society of Human Genetics Annual Meeting; 2006.
  14. Villaviciencio-Lorini. Phenotypic variant of brachydactyly-mental retardation syndrome in a family with an inherited interstitial 2q37.3 microdeletion including HDAC4. *European Journal of Human Genetics.* 2013; 21(7): 743-748.
  15. Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E, Reller MD, Jones MA, Steiner RD, Maslen CL. Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1047.
  16. Williams A. Haploinsufficiency of HDAC4 causes brachydactyly mental retardation syndrome, with brachydactyly type e, developmental delays, and behavioral problems. *American Journal of Human Genetics.* 2010; 87:219-28.
  17. Tomita T, Kurita R, Onishi Y. Epigenetic regulation of the circadian clock: Role of 5-aza-2'-deoxycytidine. *Biosci Rep.* 2017; 37(3): BSR20170053.
  18. Correa FA, Jorge AA, Nakaguma M, Canton AP, Costa SS, Funari MF, Mendonca BB. Pathogenic copy number variants in patients with congenital hypopituitarism associated with complex phenotypes. *Clinical Endocrinology*, 2018; 88(3):425-31.